Aus der Poliklinik (Leiter Prof. Dr. H. Hirschfeld) des Universitätsinstitutes für Krebsforschung an der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. F. Blumenthal)

Ueber den akuten und chronischen Morbus-Werlhof

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Bhasker Rao Thonangi
aus Secunderabad (Indien)

Tag der Promotion: 1.10. 1933

Druck von Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht.

Referenten: Prof. Dr. H. Hirschfeld

Prof. Dr. G. v. Bergmann

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber den akuten und chronischen Morbus-Werlhof

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0160

In der Mitte des 18. Jahrhunderts beschrieb Werlhof, als erster, eine besondere Form der „Blutfleckenkrankheit", die er aus der Gruppe der mit Blutungen einhergehenden Krankheiten heraushob und die seitdem mit dem Namen „Werlhofsche Krankheit" bezeichnet wird. Werlhof selbst hat sie nach den Hauptsymptomen Morbus maculosus haemorrhagicus = Purpura haemorrhagica genannt. Später, im Jahre 1881, hat Brohm einzelne Fälle von Werlhofscher Krankheit beobachtet und festgestellt, daß während der Blutungen die Blutplättchen verschwunden waren, aber beim Aufhören der Blutungen wieder auftraten. Im Jahre 1887 und 1889 hat Denys das Fehlen der von Bizzozero als 3. Formelement des Blutes erkannten Blutplättchen als wichtigste Veränderung des Blutes bei der Werlhofschen Krankheit erkannt. Hayem (1905) und seine Schüler Bensaude und Rivet beschrieben genauer die haemorrhagische Purpura und fanden auch in ihren Fällen konstant den Plättchenmangel; Hayem hat die Unfähigkeit des Blutkuchens sich zusammenzuziehen (Irrétractibilité du caillot) als ferneres Symptom dieser Krankheit beschrieben. Im Jahre 1912 hat Duke nachgewiesen, daß bei der Werlhofschen Krankheit der Plättchenschwund mit haemorrhagischer Diathese parallel geht und betonte die Bedeutung der verlängerten Blutungszeit bei der Krankheit. Die Bedeutung der Blutplättchen, der Irretraktibilität des Blutkuchens und der verlängerten Blutungszeit für Pathogenese und Diagnose des Morbus Werlhof wurde dann jahrelang nicht mehr beachtet. Erst Frank hat neuerdings die Beziehungen der Blutplättchen zur Purpura haemorrhagica wieder aufs Neue studiert. Er kommt zu dem Schluß, daß das Wesen des Morbus Werlhof „in nichts anderem besteht, als in einer temporär oder dauernd sich unter dem kritischen Werte haltenden Plättchenzahl"; da die Plättchenarmut im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht, so erscheint es Frank gerechtfertigt, im Gegensatz zu den „symptomatischen" Formen von Purpura, diese als eine „essentielle" zu bezeichnen

und er wählte für diese Krankheit den Namen „Essentielle Thrombopenie“ Blutplättchenmangel-Krankheit, um gleichzeitig das Fehlen der Thrombozyten als wesentlichstes zu dokumentieren. Durch die von ihm meist vorgeschlagene Milzexstirpation bei dieser Krankheit hat Kaznelson die Therapie des Morbus Werlhof außerordentlich gefördert.

Der Morbus Werlhof = essentielle Thrombopenie = Purpura Thrombopenica ist nach Frank eine „scharf charakterisierte Form von haemorrhagischer Diathese“ und als solcher nimmt er eine Sonderstellung unter den anderen Purpuraerkrankungen ein, einer Krankheitsgruppe, für die Blutaustritte in Haut und Schleimhäute und oft auch Blutungen in die inneren Organe hinein bezeichnend sind. Die pathogenetische Grundlage des Morbus Werlhof ist die Verminderung oder das vollständige Fehlen der Blutplättchen. Auf dieses Phänomen lassen sich alle übrigen Krankheitserscheinungen zurückführen.

Die beiden Kardinalsymptome des Morbus Werlhof sind also die Blutungen und die Thrombopenie. Dazu gesellen sich die fehlende Reaktion des Blutkuchens, die verlängerte Blutungszeit und die erhöhte Durchlässigkeit bezw. Verletzlichkeit der Capillaren. Diese Symptome in Verbindung mit der normalen Gerinnungszeit genügen völlig zur Sicherung der Diagnose. Da die Werlhofsche Krankheit ohne eine bekannte Ursache auftritt, so ist man der Ansicht, daß sie eine Erkrankung sui generis ist.

Sie tritt in jedem Lebensalter auf, doch bevorzugt sie meist Ldas jugendliche. Beide Geschlechter werden in gleicher Weise befallen. Die Erkrankung tritt plötzlich auf, bei Kindern und Erwachsenen, bei gut ernährten in gleicher Weise wie bei marantischen, vielfach aus voller Gesundheit, oft aber auch nach vorangehenden Krankheiten; als solche vorausgehenden Krankheiten hat man Pneumonie, Masern, Scharlach, Varicellen und Impfpocken beschrieben. Die Werlhofsche Krankheit ist im allgemeinen eine nicht familiäre und nicht hereditäre Erkrankung.

Man unterscheidet zwei Verlaufsformen: eine akute mit z. T. foudroyantem Verlauf und eine chronische, welch letztere chronisch intermettierend oder kontinuierlich verlaufen kann. Bei der akuten Verlaufsform klingt nach einer einzigen Purpuraattacke die ganze Krankheit ab, wenn nicht durch Komplikationen der Verlauf un-

günstig wird und zum Tode führt. In den chronischen Fällen treten manchmal nach einem längeren Intervall völliger Genesung Rezidive auf. In den Intervallen zwischen den Rezidiven sind solche Menschen gesund, auch die Blutungsbereitschaft ist geschwunden. Man nennt diese Verlaufsform die rezidivierende oder intermittierende und Frank trennt sie streng von dem im eigentlichen Sinne chronischen Morbus Werlhof. Die Mehrzahl der Fälle ca. 75 % sind der chronischen Form zuzurechnen. Einmalige, akute, kurz vorübergehende Erkrankungen sind seltener. Bei dem wesentlich häufigeren chronischen Morbus Werlhof kann die Krankheit manchmal ähnlich der rezidivierenden Form verlaufen mit heftigen Exazerbationen, die sich in unregelmäßigen, manchmal sogar in regelmäßigen Zwischenräumen wiederholen. Es treten nur die Manifestationen zurück, die Diathese aber dauert fort und es besteht eine latente, klinisch und haematologisch leicht festzustellende Blutungstendenz. Bei der chronischen Form handelt es sich um eine meist wohl erworbene Konstitutionsanomalie, welche den Betroffenen durch sein ganzes Leben begleitet. Die Menstruation ist z. B. für derartig disponierte Menschen eine besondere Gefahr. Die vielen Menorrhagien können auf dem Manifestwerden einer bis dahin latenten thrombopenischen Diathese beruhen. Frank hat im Laufe der Jahre an vielen Fällen immer wieder bestätigt gefunden, daß meist mit dem Sinken der Plättchenzahl unter den „kritischen Wert" eine Neigung zu Blutungen auftritt; der akuten Attacke und dem Rezidiv des Morbus Werlhof liegt also ein plötzliches Schwinden der Plättchen aus dem Blute, dem Umschwung zum Besseren, eine „Plättchenkrise" zugrunde. Bei der chronischen Thrombopenie liegen die Plättchenzahlen dauernd unterhalb oder an der Grenze des „kritischen Wertes" und die Exazerbationen erklären sich teils derart, daß zeitweilig die Plättchenzahl noch tiefer sinkt, zum Teil aber auch so, daß bei gleicher Plättchenzahl ein die Diathese manifestierendes Accidens hinzutritt. Entsprechend dieser Auffassung stehen für Frank bei den Erwägungen über die Entstehung der Haemorrhagien die Thrombozyten im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens. Nach Frank ist die Thrombopenie auch die Ursache des ganzen Symptomenkomplexes.

Das führende klinische Symptom der Werlhofschen Krankheit sind die Blutungen, die inbezug auf Ausdehnung, Form und Lokalisation in allen Erscheinungsformen auftreten. Neben starken Blutverlusten aus Nase, Magen, Genitalien usw. blutet es auch ins cutane und subcutane Gewebe. Die Blutungen treten bald mehr vereinzelt, meist aber multipel auf, betreffen Haut und Schleimhäute, während Gelenkerscheinungen fehlen, oder doch sehr selten sind. Die Blutflecken sind bald nur linsen- bis erbsengroß, bald größer bis zu blutigen ausgedehnten Suffusionen. Sie betreffen nicht ausschließlich die Extremitäten, sondern kommen auch sehr oft am Stamm, sowie im Gesicht vor. Auch Schleimhautblutungen aus dem Zahnfleisch und Darmblutungen sind bekannt. Es ist kein Wunder, daß die Gefäße der Uterusschleimhaut, die schon normalerweise periodisch bluten, am ehesten und am stärksten von einer Blutungsneigung betroffen werden. Im übrigen gibt es keine Schleimhaut, die von der Haemorrhagie nicht betroffen sein kann. Am häufigsten sind Nasen- und Zahnfleischblutungen, demnächst wohl aber schon mehr beim akuten Morbus Werlhof kommt es zu Blutungen aus der Blasenschleimhaut oder der Harnwege und in schweren Fällen gibt es keine Schleimhaut, die verschont bleibt, sei es Zunge oder Speiseröhre, Magen oder Darm, Blase, Kehlkopf oder Ohr. Gelegentlich kann auch aus Haemorrhoidalknoten sehr viel Blut verloren werden. Blutungen in Organparenchyme und Organhöhlen sind nach Erfahrungen von Frank recht selten. Augenhintergrundsblutungen stellen eine der großen Gefahren der thrombopenischen Purpura dar, da sie selbst bei Zurückgehen der Purpura den Patienten das Augenlicht kosten können. Die gefahrvollste Blutung ist die Gehirnblutung, die aber glücklicherweise sehr selten vorkommt. E. Frank hat unter 50 Fällen von Morbus Werlhof nur zweimal Haemorrhagien ins Zentralnervensystem beobachtet. — Nach größeren Blutverlusten kann es zu einer sekundären Anaemie kommen. Das Allgemeinbefinden ist anfangs wenig alteriert, Fieber fehlt. Bei Resorption größerer Mengen Blut kann Fieber auftreten.

Das zweite Kardinalsymptom, die Thrombopenie, wurde zuerst Ende der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts von Denys festgestellt. Viele andere Autoren wie Hayem, Frank, Türk usw. bestätigten ebenfalls die Thrombopenie bei Purpurakranken.

Die Thrombopenie ist das Konstanteste aller Symptome bei Werlhof. In schweren Fällen ist die Zahl der Blutplättchen hochgradig vermindert. Hirschfeld u. A. konnten sogar im Blute eines Werlhofschen Kranken ein völliges Fehlen von Thrombozyten finden. Die spärlichen, noch vorhandenen Plättchen sind größtenteils abnorm groß und abnorm gestaltet (Riesenplättchen). Für die genaue Diagnosestellung ist also die Plättchenzählung ein bedingtes Erfordernis geworden. Was die Zahl der Blutplättchen betrifft, so wurde diese von verschiedenen Forschern nach der Methode von Fonio ziemlich übereinstimmend festgelegt. Die Zahlen schwanken für den gesunden Erwachsenen zwischen 250 000—300 000 im Kubikmillimeter und werden durch Alter und gewisse physiologische Umstände beeinflußt. Bei Kindern ist, soweit bisher festgestellt werden konnte, die Zahl der Plättchen höher als bei Erwachsenen und zwar je jünger das Kind ist, umso höher die Plättchenzahl. Nach Erfahrungen von Frank soll der „kritische" Wert etwa bei 35 000 Plättchen liegen. Bei Werten zwischen 35 000 bis 50 000 ist eine „pathologische Blutungsbereitschaft" meist kaum mehr zu erkennen. Unterhalb der Schwelle ist die Intensität der Blutungen bis zu einem gewissen Grade eine „Funktion der Plättchenzahl". Frank äußert sich über die Thrombopenie bei Morbus Werlhof folgendermaßen: „Sie ist in sämtlichen Fällen von Morbus Werlhof in ihren verschiedenen Abstufungen — mitsamt den Plättchenkrisen bei den akuten und rezidivierenden Formen — aufs deutlichste zu erkennen". Nach ihm soll das Verhalten der Plättchen eine objektive Grundlage für die Sonderung in „echt" rezidivierende und chronische Form des Morbus Werlhof bieten. Bei der chronischen Form sollen die Blutplättchen dauernd auf den abnorm niedrigen Werten, auch während der klinischen Latenz bleiben. Bei den rezidivierenden wird die Attacke durch eine „Plättchenkrise" beendet, und in den Intervallen entspricht die Plättchenzahl der Norm und das Rezidiv setzt mit einem „Plättchensturz" ein.

Bei den akuten Fällen des Werlhof hatte bereits Brohm das Fehlen der Blutplättchen beobachtet und festgestellt, daß mit dem Moment, wo die Haemorrhagien aufhören, auch die Plättchenzahl allmählich in die Höhe geht. Bei ganz niedrigen Plättchenzahlen (1000 und weniger) ist die Blutungsgefahr besonders groß.

In der Literatur findet man auch öfter die Angabe, daß mit dem Ansteigen der Blutplättchen eine Besserung der Krankheit mit Schwinden der Haemorrhagien einhergeht. Das morphologische Verhalten der anderen Blutelemente ergibt keine Besonderheiten, abgesehen von der oft hochgradigen sekundären Anaemie und der durch sie bedingten Leukocytose. Ein weiteres Merkmal des Morbus Werlhof ist die verlängerte Blutungszeit. Sie ist in klassischen Fällen stark verlängert, die Gerinnungszeit aber ist normal. Es ist das Verdienst von Duke, die scharfe Trennung zwischen Blutungs- und Gerinnungszeit vorgenommen zu haben. Er hat als Charakteristikum der Purpura haemorrhagica die Formel aufgesetzt: „Die Blutungszeit ist abnorm verlängert (manchmal auf 60—90 Minuten) bei durchaus regelrechter Gerinnungszeit (umgekehrt wie bei Haemophilie)". Die verlängerte Blutungszeit wird fast allgemein als Ausdruck des Plättchenmangels angesehen. Die Blutungsdauer nach kleinem Einstich ist verlängert. Diese Neigung der Nachblutung fehlt bei der intermittierenden Form im Intervall, doch zeigt sich mit Hilfe der Stauungsbinde, daß auch hier eine latente Disposition zu Blutungen dauernd vorhanden ist. Andererseits fehlt es auch nicht an Beobachtungen über normale Blutungszeit bei stark verringerter Plättchenzahl. Die „Ausnahmen" zeigen uns, daß in dem Problem noch ein ungelöster Rest bleibt.

Bedeutsam ist ferner das Symptom der Irretraktibilität des Gerinnsels. Der Cruor preßt kein Serum aus, eine Erscheinung, die schon von Hayem auf das Fehlen der Plättchen bezogen worden ist. Die Irretraktibilität des Blutkuchens ist ein konstantes Symptom der thrombopenischen Purpura und mit den übrigen Symptomen von größter diagnostischer Bedeutung. Auch hier erwies sich die Blutgerinnungszeit normal.

Ein wichtiges Symptom des Werlhof ist ferner eine erhöhte Vulnerabilität der Kapillarwandungen. Nach Anlegen einer Stauungsbinde (Rumpel-Leedescher Versuch) und auch bei Anwendung der verschiedenen anderen Methoden zur Prüfung derselben, treten punktförmige und flächenhafte Blutungen in der gestauten Hautpartie auf, was auf eine Mitbeteiligung der Gefäße hindeutet. Durch Stich, Stoß oder Stauung kann die Haemorrhagie an beliebiger Körperstelle erzeugt werden.

Mit der Besprechung der abnormen Durchlässigkeit der Kapillaren beim Morbus Werlhof wenden wir uns einem wichtigen Kapitel zu, der Erörterung der Pathogenese der Blutungen. Wir haben noch keine endgültige Vorstellung darüber, wodurch diese erhöhte Verletzbarkeit der Blutgefäße hervorgerufen wird. Die Bedeutung der Blutplättchen für die normale Funktion der Kapillaren und die Art und Weise, wie das Fehlen dieser Blutelemente die Dichtigkeit des Endothelrohrs lockert, ist bisher vollkommen rätselhaft und diese Korrelation zwischen Blutplättchen und Kapillarendothelien bedarf noch weiterer Aufklärung. Es ist anzunehmen, daß die regelrechte Funktion der Gefäßwandzellen das Vorhandensein von Plättchen in irgend einer uns bisher nicht bekannten Weise benötigt. Zur Erklärung der Blutungen sind von den Autoren die verschiedenen Ansichten geäußert worden. So sehen Kogerer, Babes, Rosenblath, Tizzoni in der hyalinen Entartung der Gefäßwände, Wucherung des Endothels und Verengerung des Gefäßlumens den Grund für die Blutungen. Hayem führt zur Erklärung die Infarktbildung an. Frank führt die Entstehungen der Blutungen darauf zurück, daß die Blutkörperchen durch die Stomata der kleinen Gefäße hindurchtreten. Die Blutplättchen, die sonst in den Gefäßen mit Stromaverlangsamung durch ihre Ablagerung an die Gefäßwände die Stomata verlegen, sind in den Werlhof-Fällen sehr vermindert und vermögen nicht mehr eine völlige Sperrung durchzuführen. Es kommt somit zum Blutaustritt, Petechien und Ekhymosen. Kazenelson ist auch Anhänger der mechanischen Theorie Frank's welche annimmt, daß die Blutplättchen ein wichtiger Bestandteil des normalen Blutes sind und die physiologischen Aufgaben haben jeden Riß in der Gefäßwand sofort zu verkleben und dadurch einen Blutaustritt ins Gewebe zu verhindern. Ein Verschwinden der Plättchen gäbe den Anlaß zur Diathese.

Gegenüber dieser Auffassung haben schon früh eine Reihe von Forschern auf die Möglichkeit einer Gefäßschädigung hingewiesen, der eine größere Bedeutung beizumessen wäre, als Frank und andere es tun. Morawitz glaubt die Ursache der Haemorrhagien in einer generalisierten noch unbekannten Gefäßschädigung suchen zu müssen und mißt der Thrombopenie nur die Bedeutung eines Parallelfaktors zu. Morawitz verfügt sogar über

einen Fall von Unaemie mit normaler Plättchenzahl und verlängerter Blutungszeit; auch W. Schultz erwähnt einen Fall, der trotz stets genügender Thrombocytenzahl alle Werlhofschen Zeichen bot. Aus theoretischen Ueberlegungen sind Minkowski, Klinger u. a. schon vor Jahren dafür eingetreten, daß neben der Plättchenverminderung auch eine Gefäßschädigung angenommen werden muß. Klinger führt die Schädigung der Gefäßwand auf chemische Stoffe zurück (Toxin). Die Verminderung der Thrombozyten erklärt er auch durch Auflösung dieser labilen Bestandteile des Blutes (Plättchen) durch proteolytische Einflüsse (Toxin). Auch Schultz hält eine koordinierte Schädigung des Plättchenapparates und der Blutgefäße für durchaus möglich; denn die Gefäßwandzellen sind mit dem blutbildenden Gewebe entwicklungsgeschichtlich nahe verwandt. Es ist nicht unmöglich anzunehmen, daß gewisse Gifte, Toxine, auf beide in stärkerem oder geringerem Grade einwirken. Cori spricht direkt davon, daß von der Milz eine gefäßschädigende Substanz abgegeben wird. Derartige Schädigungen der Substanz sind nach Frank's Ansichten aber nicht die Grundlage des Morbus Werlhofii, sondern des davon streng zu unterscheidenden Morbus Schönlein-Henoch, den er als „haemorrhagische Kapillartoxikose" bezeichnet. Morawitz möchte die Frage heute noch nicht als geklärt ansehen; diesbezüglich äußert er sich folgendermaßen: „sicher ist soviel, daß Plättchenmangel und Gefäßschädigung zwar sehr häufig zusammen vorkommen, wir aber nicht in der Lage sind, zu sagen: das erste Symptom ist Ursache des zweiten".

Während die klinischen Erfahrungen vieler Autoren in Zusammenhang mit den tierexperimentellen Ergebnissen in ihrer Gesamtheit, den Schluß berechtigen, daß eine Thrombopenie für sich allein nur eine bedingte Bedeutung, nämlich nur im Zusammenhang mit einer Gefäßschädigung für den Eintritt von Blutungen hat, meint Frank, daß die Gefäßwandschädigung als Gestalterin des Symptoms und seiner „Mächtigkeit" in einzelnen Fällen eine große Rolle spielen kann, aber für die Symptomentstehung ist eine Gefäßwandschädigung „unentbehrlich".

Die Vorgänge bei den Blutungen sind also nach Frank in erster Linie durch das Verhalten der Thrombocyten gekennzeichnet. Der Anteil der Gefäßwand an der Pathogenese der Blutungen wird

von Frank nicht als integrierender Bestandteil der Diathese, sondern nur als accidenteller Faktor gewertet, der nicht in allen Fällen zu sein braucht, und durch ein „von der Krankheit ganz unabhängiges biologisches Geschehen, z. B. die Vorgänge im Prämenstruum, vollwertig ersetzt werden kann".

Der Zustand der Kapillarwand ist auch von Bedeutung für das Zustandekommen der Blutungen. In normal tonisierten Kapillaren ist auch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes eine normale. Aber in krampfartig kontrahierten oder in gelähmten kommt es zu Stasen, und damit sind die Vorbedingungen für eine Blutextravasation gegeben. Ebenso wie das funktionelle Verhalten der Gefäße kann natürlich auch die anatomische Beschaffenheit ihrer Wand-Entstehen und Eigenart des Symptoms beeinflussen; das Zusammentreffen von Arteriosklerose und Thrombopenie kann in dieser Hinsicht „besonders deletär" sein. Ebenso hat der Blutdruck eine gewisse Wirkung. Bei hohem Blutdruck wird die Blutung stärker sein als bei niedrigem. Man kann also dem den Blutdruck und den Gefäßtonus regulierenden vegetativen Nervensystem und den Drüsen mit innerer Sekretion einen großen Einfluß auf den Verlauf des Morbus Werlhof nicht absprechen, es kann aber immer nur ein Einfluß sekundärer zufälliger Art sein, das Primäre der Erkrankung ist die Thrombopenie. Dieser charakteristische Plättchenmangel, normale gerinnungsverlängerte Blutungszeit, mangelnde Retraktion des Blutkuchens sind typisch für den Morbus Werlhof.

Für das Zustandekommen der Irretraktibilität des Blutkuchens nimmt die Mehrzahl der Autoren (Glanzmann, Frank, Kaznelson, Hayem, Bensaude) als Ursache die Verminderung der Blutplättchen an. Die verlängerte Blutungszeit soll auf Grund der klinischen und experimentellen Untersuchungen von Duke infolge der Verarmung des Blutes an Plättchen bedingt sein. Während Glanzmann und Frank sich dieser Anschauung durchaus anschließen, will Roskam u. a. experimentell gefunden haben, daß auch leichte Gerinnungsstörungen im Spiele sind, diese verbunden mit mäßiger Thrombopenie sollen erst dann die Blutungszeit erheblich verlängern können, einer der beiden Faktoren soll „keineswegs" ausreichen. —

Und nun gehen wir zur Frage über die Entstehung der

Thrombopenie über. Wie kommt es überhaupt zur Verminderung der Blutplättchen? Die Ansichten hierüber gehen recht weit auseinander. Während auf der einen Seite die Verfechter der gestörten Plättchenbildung stehen, welche eine Myelotoxikose annehmen, stehen auf der anderen Seite die Vertreter der gesteigerten Lyse, welche eine primäre Splenopathie für das wahrscheinlichste halten.

So ist eine Hypothese die, daß die essentielle Thrombopenie durch eine Noxe bedingt sein soll, die sich ausschließlich auf die Blutplättchen und ihre Mutterzellen, die nach Untersuchungen von Wright, die Knochenmarksriesenzellen sind, direkt erstreckt. Durch die Noxe sollen die Thrombocyten und ihre Vorstufen so geschädigt werden, daß sie entweder zum größten Teil zugrunde gehen, oder daß die Regenerationsfähigkeit der Megakaryozyten vermindert wird, sogar völlig zum Stillstand kommt. Die Quelle des Giftes ist bis jetzt nicht möglich gewesen, herauszufinden. In vielen Fällen soll es sich um exogene, in manchen auch um endogene Gifte handeln, deren Ursprung Frank in der Milz vermutet.

Andere sehen in der Phagozytolyse der Blutplättchen in der Leber, Milz usw. die Thrombopenie begründet, zumal wenn sie sehr erheblich ist und die Plättchenbildung mit der Verminderung nicht gleichen Schritt zu halten vermag.

Die kurzfristigen „Verschiebungsthrombopenien", die lediglich auf abnormer Verteilung der Plättchen beruhen und temporär sind (bei der Pepton-Histamvergiftung, sowie im anaphylaktischen Schock) kommen für den Plättchenmangel bei der Werlhofschen Krankheit, die sich über Monate und Jahre erstreckt, als Erklärung nicht in Frage.

Frank, der über eine große Zahl von Werlhof-Fällen verfügt, ist der Anhänger der ersten Theorie über die Pathogenese der Thrombopenie, als primäre Bildungsstörung. Nach ihm bildet eine schwere Degeneration des Knochenmarksriesenzellenapparates die Grundlage der Thrombopenie. Die pathologisch verminderten Zellen sind nicht mehr in der Lage, Blutplättchen zu bilden, Frank hatte Gelegenheit, Knochenmarksschnitte von Werlhof-Kranken genau zu untersuchen; der leuko- und erythropoetische Apparat waren intakt. Die Riesenzellen waren stark vermehrt, aber degenerativ verändert: ihr Protoplasma erschien zart, vakuo-

lär, die azurophile Granulation, die sonst für die Megakaryocyten so charakteristisch ist, fehlte; auch Abschnürungsvorgänge waren nicht nachzuweisen, teilweise fand er auch Kernzerfall. — Auch durch Knochenmarkspunktionen bei noch lebenden Werlhof-Kranken gewann Frank ein ähnliches mikroskopisches Bild, die Knochenmarksriesenzellen waren bis zu 90 % in der geschilderten Weise degeneriert. Für diese isolierte Megakaryozyten-Schädigung sind noch keine sicheren aetiologischen Faktoren gefunden. Wie Frank meint, „könnte es sich um eine toxische bedingte degenerative Metamorphose der Zellen handeln, es läßt sich aber auch die Vermutung nicht von der Hand weisen, daß die Reifung der Knochenmarksriesenzellen toxisch gehemmt wird". Die Knochenmarkselemente seien nach jener Auffassung verschieden empfindlich gegen die Milzeinflüsse, und er glaubt die Knochenmarksriesenzellen als die „sensibelsten Strukturen" des Markes bezeichnen zu können, die zuerst infolge der Milzerkrankung oder durch andere toxische Einflüsse zugrunde gingen, während die anderen Elemente „resistenter" seien. Für diese Auffassung sprechen auch die Experimente Duke's. Es gelang ihm, durch vorsichtige Dosierung des Benzols „lediglich ein Schwinden der Plättchen" bei normal bleibender Leukozytenzahl hervorzurufen.

Es ist auch interessant, die Meinung anderer Autoren diesbezüglich zu hören. Kaznelson sucht die Ursache der Thrombopenie in einer gesteigerten Thrombolyse in der Milz, dem normalen Untergangsort der Blutplättchen. Das Knochenmark zeigt, seinen Beobachtungen nach nur Zeichen gesteigerter Regeneration, nicht aber pathologische Zellformen. Er nimmt keine gestörte Plättchenbildung an, sondern sieht die Störung alleine in einem vermehrten Abbau der Plättchen in der Milz. Er hielt seinen Standpunkt, daß es sich um eine primäre Splenopathie handelt, für so wahrscheinlich, daß er der Werlhofschen Krankheit sogar den Namen der „thrombolytischen Purpura" gegeben hat.

Die Frank'sche Hypothese ist seiner Ansicht nach aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich. Die Riesenplättchenformen, die beim Werlhof häufig auftreten, und die von Frank für degenerative Erscheinungen gehalten werden, faßt er als Zeichen einer gesteigerten Regeneration auf, ebenso wie nach starken Blutverlusten ungenügend differenzierte rote Blutkörperchen ins Blut aus-

geschwemmt werden. Und der Umstand, daß die Werte der Blutplättchen plötzlich nach der Milzexstirpation um das hundert-, ja tausendfache ansteigen, schließt nach Kaznelson vor allem eine schwere Schädigung der Riesenzellen vollständig aus. Im Gegenteil, nach seiner Theorie fällt nach der Milzexstirpation das am meisten an der Thrombolyse beteiligte Organ fort, und, — die durch Ueberfunktion „hypertrophisch" gewordenen Bildungsstätten produzieren weiter ungeheure Mengen von Plättchen, sodaß man Werte erhält, wie er es in einem Fall beobachten konnte, wo die Plättchen, innerhalb kurzer Zeit von 300 bis auf 600 000 im cmm stiegen.

Für die später eintretenden Rückschläge findet Kaznelson die Erklärung, daß das restierende retikulo-endotheliale System (splenoide Gewebe, das in der Leber und den mesenterialen Lymphknoten sich entwickelt) vikariierend für die Milz eintritt und erneut die gleichen pathologischen Hyperthrombolysen hervorruft, wie die Milz es getan hat. Die Milz soll im allgemeinen der Ort des Zugrundegehens der Blutplättchen sein. Man findet schon beim gesunden Menschen immer viel Blutplättchen in der Milz, die sich in Zerstörung befinden. Kaznelson berichtet über ähnliche Befunde bei den an Werlhof-Erkrankung Verstorbenen. In den Kapillaren der Milz und auch der übrigen mit reticulo-endothelialen Zellen ausgestatteten Organen fand er Haufen von Blutplättchen, die in Auflösung begriffen waren. Er kommt zu dem Schluß, daß bei der Werlhof'schen Krankheit die Thrombopenie dadurch zustande kommt, daß die Blutplättchen pathologischer Weise in den Kapillaren des retikulo-endothelialen Apparates angehäuft und dort vernichtet werden.

Frank bezweifelt nicht, daß die Milz die „Grabstätte" der Plättchen ist. „Ob man aber berechtigt ist, aus einer Anschoppung der Milz mit Plättchen, die noch dazu in vielen Fällen fehlt, auf eine primäre Splenopathie zu schließen", das ist der Punkt, an den er seine Bedenken knüpft.

Die gegenseitige Beeinflussung von Milz und Knochenmark erklärt Frank aus ihrem „entwicklungsgeschichtlich gleichen Ursprung" her. Eine normale Milz muß schon „in einem gewissen Antagonismus zum Knochenmark" stehen. Demzufolge mußte eine Milzentfernung schon bei gesunden Individuen zu einem erhebli-

chen Anstieg der Plättchenzahlen führen. Das gilt sowohl im Tierversuch (Hirschfeld, Weinert, Vogel u. Ascher), wie auch für die Exstirpation der Milz bei nichtthrombopenischen Menschen. Ausgehend von der Hirschfeld'schen Theorie, derzufolge die Milz „hormonal hemmend" auf das Knochenmark wirkt" sieht Frank den Erfolg der Milzexstirpation in dem Reiz auf das Knochenmark, den der „Fortfall des hemmenden Organs" verursacht. Der Plättchenanstieg nach der Milzexstirpation bei Werlhof-Kranken, ist darum nicht ein Beweis für eine vermehrte Plättchenzerstörung in der Milz. Er beruht vielmehr, ebenso wie beim nichtthrombopenischen Individuum, auf dem starken Knochenmarkreiz, der durch die Entfernung der Milz ausgeübt wird. Früher oder später kann der anfangs so heftige Reizzustand des Knochenmarks wieder abklingen, „wahrscheinlich", weil die Hemmung sich wieder einstellt und jetzt von neugebildetem „splenoiden Gewebe" in der Leber und mesenterialen Lymphdrüsen ausgeübt wird. Das Auftreten von Riesenplättchen ist nach Frank nicht als „reaktive" Mehrleistung zu bewerten, sondern als Ausdruck einer „Insuffizienz der Segmentierung", der Megakaryozyten. Zugunsten seiner Auffassung einer isolierten „Megakaryocytotokose" führt Frank das Verhalten der Thrombocyten zur „posthaemorrhagischen Reaktion" an. „Während Erythrocyten und Leukocyten den Blutverlust mit einer starken Vermehrung beantworten, bleibt die zu erwartende posthaemorrhagische Thrombocytose in der Gesamtzahl der Fälle aus."

Noch beweisender sind die Fälle, in denen die Milz plättchenfrei befunden wird und ihre Entfernung keinen therapeutischen Erfolg hatte. Hier konnte die Schädigung nur bei der Plättchenbildung liegen.

Die Hypothese, daß die Thrombopenie auf einer primären Ueberfunktion der plättchenzerstörenden Apparate beruhe, ist demnach nach Frank „bis jetzt in keiner Weise bewiesen" und muß sogar in dieser „strengen Fassung" durchaus als unwahrscheinlich bezeichnet werden; seines Erachtens „kommen wir um die Annahme einer isolierten Megakaryotoxikose nicht herum". Die essentielle Thrombopenie wäre somit nach Frank eine „primäre Megakaryotoxikose", bei der die Thrombolyse in der Milz gesteigert ist, weil die im Blute kreisenden Plättchen zum großen Teil „min-

derwertig" sein dürften. Für manche Fälle nimmt er eine „Splenopathie" an, allerdings nicht im Sinne Kaznelson's — einer gesteigerten Thrombocytolyse —, sondern im Sinne einer „potentierten physiologischen Hemmungswirkung" der Milz auf den Megakaryocytenapparat des Knochenmarks. Es wird hierdurch „die intrasplenische Thrombolyse" von Frank durchaus nicht abgelehnt, nur die „primäre Hypersplenie" wird für unwahrscheinlich gehalten.

Nagy schlägt einen ganz anderen Weg ein: „durch Dysfunktion des endokrinen Systems, besonders des Ovariums, wird die Vulnerabilität der Kapillarendothelien in hohem Grade erhöht, durch die kleinen Gefäßverletzungen werden chemotaktisch Thrombocyten angezogen und massenhaft zerstört. Daraus resultiert erst die Thrombopenie und die anderen Zeichen der haemorrhagischen ZDiathese". Das grundlegende Neue, was Nagy im Gegensatz zu Frank und Katznelson ausspricht, ist die Behauptung, daß der Morbus Werlhof durch eine Kapillarwandschädigung hervorgerufen sein müsse und erst daraus die Thrombopenie, evtl. eine sekundäre Schädigung des Knochenmarks durch „Erschöpfung" sich ergebe. Als Ursache für die Kapillarwandschädigung komme nur eine innersekretorische Affektion in Betracht. Die Kapillarschädigung bestände in einer abnorm leichten Zerreißlichkeit der Wände. Nagy hat die Beobachtung gemacht, daß unter der chronisch intermittierenden Form, vor allem Frauen leiden und daß sie, besonders zur Zeit gesteigerter Ovarialtätigkeit den Anfällen ihres Leidens ausgesetzt sind. Er hat ferner die Beobachtung gemacht, daß auch der chronische, oft über viele Jahre sich erstrebende Morbus Werlhof fast nur bei Frauen und bei diesen zum ersten Mal in der Pubertät auftreten soll. Von dieser chronischen Form des Morbus Werlhof, unterscheidet Nagy scharf die akute Form. Auch hier liegt seiner Ansicht nach eine Schädigung der Kapillarendothelien vor, aber auf toxischer oder infektiöser Ursache beruhend, z. B. auf Infektionskrankheiten, auf Salvarsanvergiftungen, schweren Verletzungen u. a.

Die Beobachtungen Frank's scheinen aber Nagy's Theorie zu widerlegen. Frank betont ausdrücklich, daß jedes Alter und jedes Geschlecht an typisch chronischem Werlhof erkranken könne; auch Frauen, deren Ovarien nicht funktionieren, wie Fälle von Werlhof bei Gravidität und im Klimakterium es zeigen. Den Ein-

fluß innersekretorischer Störungen auf die Thrombopenie schätzt auch Frank hoch ein. Aber weder hat er bei Patienten, die lange Zeit hindurch Blut verloren (z. B. bei Magen- oder Darmgeschwüren, bei nichtthrombopenischer Purpura usw.) das Auftreten von Thrombopenie beobachtet, noch ließ sich die Ansicht Nagy's in Einklang mit den Fällen, in denen Plättchenschwund ohne Blutungen bestand.

Nach diesem Ueberblick der Theorien über die Pathogenese der Thrombopenie kommen wir zu dem Schluß, daß die Ansicht Frank's die Thrombopenie wäre beim Werlhof, durch Insuffizienz des plättchenbildenden Gewebes bedingt, die am meisten begründete und verbreitete ist. Sicherlich spielt aber daneben noch eine gestörte Kapillarwandfunktion eine Rolle. Wie der Zusammenhang zwischen Thrombopenie und Kapillarwandschädigung zu erklären ist, erscheint noch unklar.

Aetiologie:

Nachdem nun der klinische Verlauf und das pathologisch-anatomische Geschehen des Morbus Werlhof sichergestellt zu sein scheinen, erhebt sich vor allem die Frage nach der Krankheitsursache.

Ueber die Entstehungsweise der idiopathischen „Blutfleckenkrankheit" herrscht noch völlige Unklarheit. Ueber Vermutungen und die sich widersprechende Befunde ist man bisher noch nicht hinausgekommen. Die von Frank gewählte Bezeichnung „essentielle" Thrombopenie zeigt schon, daß wir die Ursache des Leidens nicht kennen. Aetiologisch bleiben auch die meisten Fälle unklar. Viele Autoren vertreten auf Grund von Untersuchungen bei Werlhoffällen und Tierexperimenten die Ansicht, daß diese Erkrankungen durch Mikroorganismen hervorgerufen werden. So haben Pfaundler und v. Seht akute Fälle von thrombopenischer Purpura beschrieben, die unter dem Bilde einer Infektion, also mit Fieber verliefen, obwohl irgendeine bekannte primäre Infektionskrankheit nicht nachweisbar war. Die Fälle also „nicht zur systematischen Thrombopenie zugehören schienen". Von verschiedenen Autoren ist auf die Beziehungen zwischen Tuberkulose

und Werlhof aufmerksam gemacht worden, vor allem von dem französischen Bensaude und Rivet, Robert. Frank stellt fest, daß das Zusammentreffen von manifester Tuberkulose und Werlhof sehr selten ist, er sah nur einen Fall, der solche Beziehungen „nahe legte". Immerhin soll man auch nach seiner Meinung der Tuberkulose „nicht jede Bedeutung absprechen". Einmal sah Frank bei einem hereditär luetischen Individuum, das seit Jahren an zerfallenden Hautsyphiliden litt, einen chronischen Werlhof auftreten.

Doch ist die Annahme, daß allen diesen Fällen eine Infektion unmittelbar zugrunde liegt, nach Frank „ganz unwahrscheinlich"; gegen die Natur der Thrombopenie als Infektionskrankheit spricht auch der chronisch intermittierende Verlauf. Bei Kindern scheint nach Frank auch „manchmal eine Beziehung zu spezifischen Infektionskrankheiten vorzuliegen". Im ganzen können die Infekte aber höchstens „als auslösende Hilfsfaktoren" in Betracht kommen.

Menstruation und Gravidität scheinen schon eher ätiologische Bedeutung zu besitzen und wohl auch gleichfalls in dem Sinne, daß sie zur Manifestation der latenten Anlage beitragen. Andererseits wissen wir aber über latente Konstitutionsanomalien des plättchenbildenden Apparates noch zu wenig, um alle Fälle primärer Thrombopenie, die chronischen wie die akuten, einheitlich vom konstitutionellen Gesichtspunkte aus erklären zu wollen. Stephan hat z. B. darauf aufmerksam gemacht, daß schon bei gesunden Frauen stets prämenstruell eine abnorme Durchlässigkeit der Kapillaren feststellbar wäre. Die Zeit der Regel ist häufig der Anfangstermin einer einsetzenden Purpuraerkrankung. Die Fälle von Werlhof selbst und von Hayem setzen auch zur Zeit der Regel ein. Der Fall von Denys befand sich im Puerperium. Es liegt also nahe anzunehmen, daß auch Komponente des endokrinen Systems für die Aetiologie eine Rolle spielen.

Viel Wahrscheinlichkeit hat für sich auch die Annahme, daß der Morbus Werlhofii maculosus durch Toxinwirkung irgendwelcher Stoffwechselprodukte (Autointoxikation) hervorgerufen wird. Schon Hayem hatte den Gedanken, daß in Analogie mit der perniziösen Anäemie „ein enterogenes Gift den Blutplättchenmangel bedinge". Kaznelson hat eine Reihe von Werlhof-Fälle gesehen, bei

denen Verdauungsstörungen vorlagen; anaphylaktoide Stoffwechselstörungen stellen vielleicht auch ein aetiologisches Moment für das Auftreten der thrombopenischen Purpura.

Es sei nochmals an dieser Stelle auf die Beziehungen zum Reticuloendothel und auch darauf hingewiesen, wie groß der Komplex für die Grundlagen dieser Krankheit sind. Mehr und mehr drängt sich uns die Ueberzeugung auf, daß die „konstitutionelle Insuffizienz der Thrombocytogenese" das Hauptmoment in der Aetiologie der Werlhof'schen Krankheit ist.

Die sehr interessante Angabe der englischen Forscher (Cramer, Drew, Mottram), daß bei Ratten eine Vitamin-A arme Kost im Laufe der Zeit eine hochgradige Thrombopenie mit schweren Krankheitserscheinungen hervorrufen soll, die sich nach Zulage von Vitamin-A wieder zurückbildet, ist von grundsätzlicher Bedeutung für die weitere ätiologische Forschung über die Werlhofsche Krankheit. (Die Versuche wurden an weißen Ratten angestellt, die bei einer an Vitamin-A armen Kost gehalten wurden; die Blutplättchenzahl sank auf etwa ein Drittel der Ausgangswerte ab (300 000 statt 900 000 normal bei Ratten) und zwar ging die Abnahme dem klinischen Befund parallel. Dieser Sturz der Plättchen neben einem etwas niedrigen Körpergewicht waren in manchen Fällen dsa einzige Krankheitszeichen. Die Zahl der Erythrocyten wird in der Regel nicht vermindert, in seltenen Fällen wird mäßige Anaemie beobachtet, die von den Forschern als Folge bakterieller Infektion aufgefaßt wird; auch im Leukocytenbild findet man keine typischen Veränderungen, nur in den Endstadien, wo schon Infektion eingetreten war, hat man eine Vermehrung der Polynucleären feststellen können. Ferner scheint es den Autoren, als ob die Leukocytenkerne bei den an Vitamin-A-Mangel leidenden Tieren weniger gelappt seien als bei normalen. Ernste Symptome infektiöser Art, wie Xerophthalmie treten erst dann auf, wenn die Zahl der Blutplättchen unter 300 000 in cmm gefallen ist. Bei Zulage des Vitamin (A) steigt die Zahl der Blutplättchen an und zwar geht die klinische Erholung des erkrankten Tieres der Zunahme der Plättchenzahl parallel. Bei reichlicher Zufuhr von Vitamin B verzögerte sich der Ausbruch der durch Mangel an Vitamin A hervorgerufenen Krankheitserscheinungen und der Sturz der Blutplättchen.

Interessant sind ferner die Versuche, die die Forscher bei Radiumbestrahlung von Ratten angelegt haben. 5—7—13 Tage ununterbrochen Radiumbestrahlung ergaben ebenfalls einen mächtigen Abfall der Blutplättchen. Bei höheren Dosen trat unter Zeichen allgemeiner Infektion der Tod ein; bei niedrigen Dosen Erholung und gleichzeitiger Anstieg der Plättchenzahl. Den Blutplättchen kommt nach der Auffassung der Autoren eine wichtige Rolle bei der Abwehr einer Infektion zu, indem sie die eindringenden Bakterien entweder durch „Bildung baktericider Substanzen oder durch Agglutination und darauf folgende Pathogenese vernichten".

Mangel an Vitamin A in der Nahrung setzt die Zahl der Blutplättchen im Blut und dadurch die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen bakterielle Infektionen herab.

Nun weiß man aber schon lange, daß es neben der essentiellen Form auch einen symptomatischen Morbus Werlhof mit bekannter Aetiologie gibt. Bei Sepsis kann es zu schwersten Formen haemorrhagischer Diathese mit Thrombopenie und den anderen klassischen Kardinalsymptomen dieses Leidens kommen. Auch bei den haemorrhagischen Formen anderer Infektionskrankheiten kann man oft Thrombopenie nachweisen. Das Gleiche gilt für die haemorrhagischen Zustände, die man oft bei perniziösen Anaemien und Leukämien, besonders den akuten Formen sieht.

Aber auch bekannte Gifte lösen oft den Symptomenkomplex des Morbus Werlhof aus, so das Benzol nach den bekannten Arbeiten von Selling, und vor allem Salvarsan, Quecksilber und Wismuth. Die Zahl der Fälle von haemorrhagischen Diathesen vom Werlhoftypus nach spezifisch antisyphilitischen Kuren ist schon recht groß.

Im folgenden will ich nun drei Fälle beschreiben, in denen das Auftreten eines akuten Morbus Werlhof anscheinend mit dem längeren Gebrauch des sonst sehr harmlosen Schlafmittels Sedormid in ursächlichem Zusammenhang zu stehen scheint.

1. Herr H. F., 56 Jahre alt, Steuerbeamter, war bis jetzt immer gesund und nur sehr nervös. Da er besonders viel an Schlaflosigkeit litt, hat er in den letzten Wochen mit Erfolg Sedormid genommen. Als er am 15. 12. 32 erwachte, fühlte er sich schlecht und bemerkte zu seinem Schrecken, zahlreiche Blutungen und

Blutblasen an Lippen und Wangenschleimhaut und auch am Körper zahlreiche kleine Blutungen in der Haut. Er suchte deshalb die Poliklinik für Hautkranke an der Charité auf und wurde behufs Blutuntersuchung von Herrn Privatdozent Dr. Gottron in die Poliklinik des Instituts für Krebsforschung (Professor Hirschfeld) geschickt.

Dort wurde folgender Befund erhoben.:

Bei dem blaß aussehenden Mann fielen sofort zahlreiche Blutblasen an der Lippenschleimhaut auf. Die Besichtigung der Mundhöhle zeigte, daß das leicht aufgelockerte Zahnfleisch blutete, an der Schleimhaut der Wangen und des harten und weichen Gaumens zahlreiche Petechien, auf der Zunge, wie am harten Gaumen mehrere Blutblasen bis Erbsengröße. An der Haut des ganzen Körpers zahlreiche Petechien, besonders viel am rechten Arm, der auch einige größere, in der Tiefe der Cutis liegende blutunterlaufene Stellen zeigte.

Temperatur: 36,9; Puls: 84; Innere Organe und Urin: o. B.

Die Blutuntersuchung ergab folgenden Befund:

Hb.: 88 %

Erythrocyten: 4 600 000, Leukocyten: 9 700

Stabkernige: 4 %

Segmentkernige: 60 %

Eosinophilie: —

Lymphocyten: 29 %

Monocyten: 6 %, Mastzellen: —

Die Erythrocyten von normaler Form, Größe und Farbstoffgehalt. Geringe Vermehrung der Granulofilocyten. Sowohl bei der supravitalen Färbung, wie in Präparaten, die nach der Methode von Fonio hergestellt waren, nur ganz vereinzelte Blutplättchen.

Gerinnungszeit nach Bürker: 6,5 Minuten.

Blutungsdauer nach Duke: 12 Minuten.

Das in einem Uhrschälchen aufgefangene Blut zeigte nach 24 Stunden keine Retraktion des Blutserums. Rumpel-Leede am linken Arm schwach aber deutlich positiv.

Nach diesem Befunde lag hier zweifellos ein typischer Fall von Morbus Werlhof vor, bei dem alle klassischen Symptome deutlich positiv waren. Da Professor Hirschfeld und Dr. Gottron in der letzten Zeit wiederholt nach Sedormidgebrauch dieses Krank-

heitsbild haben entstehen sehen, wurden dem Patienten in erster Linie alle Schlafmittel verboten. Außerdem bekam er zum inneren Gebrauch asiatische Pillen. Die Prognose erschien wegen der ziemlich erheblichen Symptome recht zweifelhaft.

Als aber der Patient nach 4 Tagen zur Kontrolle wiedererschien, waren überraschender Weise alle haemorrhagischen Symptome der Lippen- und Mundschleimhaut verschwunden und die Petechien auf der Haut waren weitgehend zurückgegangen. Die Untersuchung eines supravitalgefärbten Blutpräparates zeigte aber, daß die Zahl der Plättchen immer noch stark vermindert war. Als Patient nach 14 Tagen wieder erschien, waren alle sichtbaren Zeichen der haemorrhagischen Diathese verschwunden. Das Rumpel-Leedesche Symptom war negativ, die Blutungszeit normal und bei der Blutgerinnung konnte eine normale Retraktibilität des Blutkuchens festgestellt werden. Eine Zählung der Blutplättchen ergab 60 000. Patient hat bis jetzt in weiterer Beobachtung gestanden, ohne daß sich jemals wieder Zeichen einer haemorrhagischen Diathese gezeigt hätten.

Thrombocytenzahl am 10. 4.: 220 000.

Es liegt also hier ein Fall von akutem Morbus Werlhof vor, der wahrscheinlich durch Sedormid ausgelöst und in überraschend schneller Weise geheilt ist.

2. Frau P., 28 Jahre alt, Tänzerin, bemerkt seit ca. 14 Tagen, daß sie Blut speit und häufig Nasenbluten hat. Sie ist früher immer gesund gewesen, nimmt aber seit längerer Zeit, wegen nervöser Beschwerden und Schlaflosigkeit, abends fast regelmäßig Sedormid. In der Familie sind keine Fälle von Blutungsneigungen vorgekommen. Die Menstruation war stets normal. Da die Blutungen in den letzten Tagen sich verschlimmert haben, kommt sie zur Konsultation zu Professor Hirschfeld in die Poliklinik des Instituts für Krebsforschung.

Die etwas blaß, aber sonst gesund aussehende Patientin zeigt an den inneren Organen keinerlei Abweichungen. Temperatur: 37,2. Das Zahnfleisch ist überall aufgelockert und blutet. An der Haut des Körpers vereinzelte Petechien.

Die Blutuntersuchung ergibt:

Hb.: 85 %

Erythrocyten: 4 200 000
Leukocyten: 9 000
Stabkernige: —
Segmentkernige: 61 %
Eosinophile: —
Lymphocyten: 36 %
Monocyten: 3 % Mastzellen: —

Blutplättchen im supravitalgefärbten hergestellten Präparat nicht zählbar; nach der Methode Fonio werden 58 800 Plättchen gezählt, einzelne Riesenplättchen.

Gerinnungszeit nach Bürker: 5 Minuten,
Blutungszeit nach Duke: 9 Minuten,
Rumpel-Leede: stark positiv.

Die Patientin bekam Arsen und Kalk verschrieben und reiste dann in ihre Heimat. Sie suchte ein Sanatorium auf, wo sie einige Bluttransfusionen und Kalkinjektionen bekam.

Nach einem Viertel-Jahr erschien sie zur Kontrolluntersuchung. Die Blutungen hatten inzwischen vollständig aufgehört und nur morgens beim Zähnebürsten blutete gelegentlich das Zahnfleisch noch leicht. Die Zahl der Blutplättchen betrug aber nur 550 000. Rumpel-Leede war negativ, die Blutungszeit war normal. Der Patientin wurde wiederum zu einer Arsenkur geraten, die sie aber nur mangelhaft durchführte. Etwa 22 Monate später bekam sie während eines Tanzabends wieder starke Blutungen aus dem Munde. Aber eine 8 Tage später ausgeführte Blutuntersuchung ergab eine normale Plättchenzahl von 270 000. Die Blutungen hatten wieder aufgehört. Seitdem ist sie völlig gesund geblieben.

3. Frau F., 45 Jahre alt, immer normal menstruiert, 3 gesunde Kinder, früher stets gesund, nimmt seit ca. 6 Wochen regelmäßig Sedormid zum Schlafen. Vor ca. 14 Tagen bemerkte sie starke Blutungen aus dem Munde und zahlreiche Blutflecken am Körper. Da sich ihr Zustand verschlimmerte, kam sie zur Konsultation zu Professor Hirschfeld nach Berlin.

Die kräftig und gesund aussehende Patientin hatte ein aufgelockertes blutendes Zahnfleisch und ca. ein halbes Dutzend bis kirschgroße Blutblasen an der Schleimhaut, den Lippen und der Mundhöhle. Zahlreiche Petechien und bis handtellergroße Sug-

gillationen an der Haut des ganzen Körpers. Sie mußte fortwährend Blut speien.

Innere Organe o. B., aber im Urin zahlreiche rote Blutkörperchen.

Die Blutuntersuchung ergab:

Hb.: 60 %
Erythrocyten: 3 700 000
Leukocyten: 7 900
Stabkernige: 3 %
Segmentkernige: 46 %
Eosinophile: 9 %
Lymphocyten: 31 %
Monocyten: 10 % Mastzellen: 1 %

Im mikroskopischen Präparat leichte Anisocytose und mäßige Vermehrung der Granulofilocyten. Blutplättchen bei supravitaler Färbung und nach Fonio sehr spärlich. Einzelne Riesenplättchen.

Patient mußte den Mund vorsichtig mit essigsauerer Tonerde spülen, das Zahnfleisch wurde öfters mit Clauden betupft, innerlich wurde ihr Kalk, Arsen und Gelatine verabreicht.

Eine Nacht darauf trat ein schwerer Kollaps ein, der den Verdacht einer Darmblutung erregte. Sie wurde sofort in eine Privatklinik überführt, wo sie sich nach Cardiazolspritzen aber bald erholte, sodaß von einer Kochsalzinfusion bezw. Bluttransfusion abgesehen werden konnte. Unter Fortsetzung der geschilderten Therapie trat eine langsame Besserung ein und nach 3 Wochen waren alle Symptome verschwunden. Bei der letzten Untersuchung bestand zwar immer noch eine leichte einfache Anaemie, aber die Zahl der Plättchen war auf 400 000 gestiegen. Die Blutungszeit war normal, Rumpel-Leede negativ.

In diesen drei Fällen lag also ein akuter, in Heilung übergegangener Fall von Morbus Werlhof vor. Da Professor Hirschfeld und Dr. Gottron noch einige andere Fälle von Morbus Werlhof nach Sedormidgebrauch beobachtet haben, worüber an anderer Stelle noch berichtet werden soll, darf wohl angenommen werden, daß in den hier beschriebenen Beobachtungen die symptomatische Form des Morbus Werlhof vorgelegen hat.

Ich bringe nunmehr einen anderen Fall, der als chronische Form des Morbus Werlhof anzusehen ist.

Frl. L. W., 22 Jahre alt. Bei den Verwandten sind keine Fälle von Blutungen vorgekommen. Zum ersten Mal bemerkte die bis dahin gesunde Patientin vor 10 Jahren zahlreiche Blutaustritte und blaue Flecke an der gesamten Haut des Körpers. Sie kam in die Charité, wo sie 9 Wochen blieb und mit Arsen behandelt wurde. Die Blutaustritte sind aber seit dieser Zeit niemals ganz fortgeblieben. Auch traten häufig Nasen- und Zahnfleischblutungen ein. Die Menstruation war aber niemals übermäßig stark.

Seit 3 Monaten kommt sie in die Poliklinik. Bei der ersten Untersuchung war die Rumpel-Leede'sche Reaktion sehr stark, Blutungszeit 9 Minuten. Im Blutpräparat waren Thrombocyten nur äußerst spärlich sichtbar. Innere Organe o. B. Am ganzen Körper zahlreiche Purpuraflecke. Schleimhäute frei. Patientin bekam täglich 0,1 g Phenylhydracin. Wiederholte Untersuchungen ergaben stets den gleichen Befund. Allgemeinbefinden leidlich. Patientin bekommt jetzt innerlich Arsen und Kalk.

Aus der Anamnese und der Beobachtung dieses Falles geht hervor, daß hier die chronische Form des Morbus Werlhof vorliegt. Es handelt sich wenigstens bis jetzt um eine sehr gutartige Form des Leidens, denn es sind bisher niemals wirklich bedrohliche Blutungen eingetreten. Ob der weitere Verlauf auch so gutartig bleiben wird, läßt sich im voraus nicht bestimmen. Jedenfalls lag bisher kein Grund vor, kompliziertere therapeutische Eingriffe wie Bluttransfusionen oder gar die Splenektomie ins Auge zu fassen. Bei so leichten Fällen genügt eine intermittierende Behandlung mit Arsen und Kalkpräparaten. Die neuerdings von Jakobson inaugurierte Behandlung mit Phenylhydracinum hydrochloricum hat leider nicht den geringsten Einfluß auf die Zahl der Thrombocyten ausgeübt.

Herrn Professor Dr. H. Hirschfeld, der mir die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gegeben und dieselbe durchgesehen hat, spreche ich auch an dieser Stelle meinen aufrichtigtigsten Dank aus.

Literatur.

Brugsch, Lehrbuch d. Inn. Medizin 1932.
— Allgemeine Prognostik.
Bittorf, A., Deutsch. Arch. f. Kln. Med. Bd. 133 H. 1—2,
Bizzozero, Virchow Arch. f. Pathol. Anat. u. Phys. Bd. 90, zitiert nach Frank.
Benecke, E., Therapie der Gegenwart, 1917.
Buchert, Deutsch. Med. Wochenschrift 1925 S. 1785.
Bass and Cohen, American Journal of Diss. of children Vol. 27 Nr. 4. P. 332, 1924.
Benois, Schweiz. Med. Wochenschrift Tg. 54, Nr. 15 S. 351 1924.
Bermuth, F. v., Klin. Wochenschr. Nr. 17, 1925.
Callomon, Dermatolog. Wochenschr. Bd. 75, 1922.
Clapton, Malvern, Ann. of Surg. Vol. 82 Nr. 3. 1925.
Cori, Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 94, 1922.
Cramer, Drew u. Mottram, On blood-platelets: Their behaviour in „Vitamin A" deficiency and after „radiation" a. their relation to bacterial infections (Laborat. of the imp. cancer research & radium inst. London) Proc. of the royal soc. series B Vol. 93 B 655, 1922. Lit. n. Kong. Zbl. 1923, XXVI H. 2 S. 91/92.
Cürschmann, H., Med. Klin. 49, 1924.
Denys, Zieglers Zentralblatt, zit. nach Frank.
Duffke, Deutsch. Med. Wochenschr. Nr. 14 19226.
— Dermatol. Wochenschr. Bd. 82 Nr. 14, 1926.
Duke, W. W., Journ. of the Americ. med. Assoc. 55, II/2.
— Arch. of internat. med. 1912 9. 10.
Dünner, L., Berl. Klin. Wochenschr. Nr. 37 1921.
Epstein, Strahlentherapie Bd. 21 H. 3, 1926.
Eppinger, Die hepato-linealen Erkrankungen. 1920.
Engel, Arch. f. Klin. Chirurgie Bd. 129. 1924.
Foerster, Zeitschr. f. klin. med. Tg. 92 S. 170.
Fonio, A., Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie Bd. 28.
— Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 117.
— Wiener Klin. Wochenschr. Nr. 44. 1916.
Frank, E., Handbuch d. Krankheiten d. Blutes; in Schittenhelms Enzyklopädie d. Med. 1925.
— Berl. Klin. Wochenschr. 1915 Nr. 18., 19.
— Berl. Klin. Wochenschr. 1916 Nr. 21.
— Berl. Klin. Wochenschr. 1917 Nr. 24.
— Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88.
— Ergebnisse d. gesamt. Medizin 1922, S. 171—211.

Glanzmann, E., Jahrbuch f. Kinderheilkunde Bd. 83 H. 45 Bd. 84, Bd. 88 H. 1/2; Bd. 91 H. 6.
Gerlach, G., Zentralbl. f. Pathol. Bd. 48 1930.
Gragert, Zentralbl. f. Gynaekologie Bd. 45 Nr. 43.
Gram, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95.
Grütz, O., Berl. Klin. Wochenschr. 1921 S. 53.
Hammer, I., Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. 6,2 1928.
Hartung, H., Deutsch. Zeitschr. f. Chirur. Bd. 191 H. 1/2.
Herzog u. Roscher, Virchows Arch. f. Pathol. Anat. u. Phys. Bd. 233.
Hirschfeld, H., Lehrbuch d. Blutkrankheiten 1928.
— Folia haemothologica Bd. 3, 12.
— Virchows Arch. Bd. 233.
— Handbuch d. Allg. Haemotologie 1932.
Hornung, K.: Münch. Med. Wochenschr. Nr. 1. 1925.
Heinecke, Grenzgebiete d. Medizin u. Chirur. Bd. 14.
Jakobson, Versuch einer Behandlung des Morbus maculosus Werlhofii mit Phenylhydrocinum hydrochloricum Med. Wschr. 1932 II 1641—1642.
Katsch, G., Münch. Med. Wochenschr. Nr. 33 1918.
— Münch. Med. Wochenschr. 43 1921.
— Wiener Klin. Wschr. Nr. 46 1916.
Kaznelson, P., Wiener Klin. Wschr. Nr. 46 1916.
— Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 128 H. II Bd. 130,
— Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 83, 87, 88.
— Deutsch. Med. Wschr. 1918.
— Wiener Arch. f. Inn. Med. Bd. 7 H. 1.
Klinger, R., Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 85 H. 5/6.
— Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 128, 130.
Koster, H., Med. Journal and Record Vol. 1925 Nr. 1, 2, u. 3. 1927.
Kämmerer, Münch. Med. Wschr. Nr. 2 1927.
Kröneke, Münch. Med. Wschr. Nr. 21 1926.
Koeler, Klin. Wschr. 1927.
Klemperer, Therapie d. Gegenwart 1923 Heft 1.
Klemperer u. Hirschfeld, Therapie d. Gegenwart 1913.
Killius, R., Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. 32 1931.
Kraus-Brugsch, Ueber haem. Diathesen Bd. 8.
Konig, L., Klin. Wschr. 1922.
Lehndorf, H., Wiener Med. Wschr. 1925 Nr. 10.
Lavabec, Journ. of the Americ. Med. Assoc. Vol. 80 1923.
Leschke, E., Dtsch. Med. Wschr. Nr. 33, 49 1925.
— Berl. Klin. Wschr. Nr. 27 1925.
— Ergebnisse d. Gesamt. Med. Bd. 9 H. 3—4 1926.
Minkowski, Med. Klin. 1919 S. 1242.

Morawitz, Med. Klin. Bd. 20 1924.
— Handbuch f. Inn. Med. Bd. 4.
— Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynaekolog. Bd. 87 Heft 2 1924.
— Klin. Wschr. Nr. 16. 1922, Nr. 47, 1923.
Naegeli, O., Blutkrankheiten Berl. 1931.
Nagy, Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 100, 102 (Heft 2/3 1925).
Peiser, P., Dermatolog. Zeitschr. Bd. 41 H. 1/2 1924.
Pfaundler u. v. Seht, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 19 H. 5/6.
Pfeiffer u. Hoff, Zentralbl. f. Gynaekol. Nr. 43, 44 1922.
Reiche, Med. Klin. 1925 S. 1418.
Roskam, I., Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. 33 1930.
Rushmore, American Journ. of observities a. gynaek. vol. 10 Nr. 4, 1925.
Seeliger, S.: Klin. Wschr. Nr. 17 1924.
— Folia Haematologica Bd. 29.
Schittenhelm, Klin. Wschr. Nr. 27 1922, Nr. 50 1928.
Schmincke, Zentralbl. f. Pathol. Bd. 48, Erg. H. 50 u. 52, 1930.
Schilling, v., Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 88 H. 5/6.
— Virchows Arch. f. Pathol. Anat. u. Phys. Bd. 234 H. 2/3,
— Klin. Wschr. 1925 S. 1567.
Schönberger, Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 73.
Schultz, W., Deutsch. Med. Wschr. Nr. 33, 44, 1925.
— Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 78, H. 1 1926.
— Klin. Wschr. Nr. 40 1922 Nr. 1 1924.
Steinbruk, Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 96.
Stephan, Münch. Med. Wschr. Nr. 2 1926 Nr. 34 1926.
— Deutsch. Med. Wschr. Nr. 25 1920.
— Berl. Klin. Wschr. Nr. 14 1921.
— Strahlentherapie Bd. 11 1926.
Sternberg, F., Wiener Arch. f. Inn. Med. Bd. 3 H. 3.
— Deutsch. Med. Wschr. 1923 Nr. 3.
Sternberg, C. Handbuch d. spez. pathol. Anat. u. Histol. (Henke-Lubarsch 1926).
Schmidt, M. B., Deutsch. Med. Wschr. 1930.
Stern, R. u. E. Hartmann, Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 104,
— Klin. Wschr. Nr. 26 1928.
Vogel, Deutsch. Zeitschr. f. Chirur. Bd. 108.
Waltner, Jahrbuch f. Kinderheilkunde Bd. 106 1924.
Werner, Wiener Klin. Wschr. Nr. 23, 1923.
Wild, E., Grenzgebiete d. Medizin u. Chirurgie Bd. 37 1923.
Wittkower, E., Zeitschr. f .d. ges. experiment. Med. Bd. 25 H. 1/2 1921.
Wolff, S., Zeitschr. f. Kinderheilkunde Bd. 52 1931.
— Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr., Bd. 39 1932.

Lebenslauf.

Ich, Bhasker Rao Thonangi aus Indien wurde am 10. Juli 1903 in Secunderabad (Indien) geboren.

Von 1911 bis 1922 besuchte ich das Gymnasium in Secunderabad. Im Jahre 1922 absolvierte ich dieses Gymnasium mit dem Zeugnis der Reife.

Im Jahre 1923 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Hyderabad (Dn) inskribiert und beendete dort im Jahre 1928 mein Medizin-Studium.

Im Winter-Semester 1931/32 besuchte ich die Universität zu Berlin als Gasthörer. Zum Sommer-Semester 1932 wurde ich dort immatrikuliert und belegte zwei Semester die vorgeschriebenen Vorlesungen an der Medizinischen Fakultät.